

Process for obtaining (+)-puupehenone from bicyclic terpenoids

Patent Number: ES2127690

Publication date: 1999-04-16

Inventor(s): FERNANDEZ BARRERO ALEJANDRO (ES); ALVAREZ-MANZANEDA ROLDAN ENRIQ (ES); CHAHBOUN RACHID (MA)

Applicant(s): UNIV GRANADA (ES)

Requested Patent: ES2127690

Application Number: ES19960001891 19960802

Priority Number (s): ES19960001891 19960802

IPC Classification: C07D311/92

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

Process for obtaining (+)-puupehenone from bicyclic terpenoids. This invention comprises individual processes for the synthesis of 4 a S, 6 a R, 12 a R, 12 b R) 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 6a, 12a, 12b-decahydro-10-hydroxy-4,4,6a, 12b-tetramethyl-9H-benzo[a]xanthen-9-one, better known as (+)-puupehenone, a substance with antibacterial, antifungal and cholesterol ether transfer protein inhibiting properties from (-) esclareol and (-)drimenol as terpene precursors, and protocatechoic aldehyde as an aromatic precursor. In both processes the key factor is the preparation of the 1,2-di-0-benzyl-4-bromo-5-0-tert-butyl dimethyl silyl benzene triol as the aromatic precursor. Condensation of the organolytic derived from this with 8 α -acetoxy-11-drimanal in the first process and with drimanal in the second process makes it possible to built the carbon skeleton of ppupehenone. Stereoselective cyclisation is performed until the pyran system is obtained by an

alkoxyselenylation process.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY



⑯ Número de publicación: 2 127 690

⑯ Número de solicitud: 009601891

⑯ Int. Cl. 4: C07D 311/92

⑰

PATENTE DE INVENCION

B1

⑯ Fecha de presentación: 02.08.1996

⑯ Titular/es: Universidad de Granada
C/ Cuesta del Hospicio, s/n
Granada, ES

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 16.04.1999

⑯ Inventor/es: Fernández Barrero, Alejandro;
Alvarez-Manzaneda Roldán, Enrique J. y
Chahboun, Rachid

⑯ Fecha de anuncio de la concesión: 01.01.2000

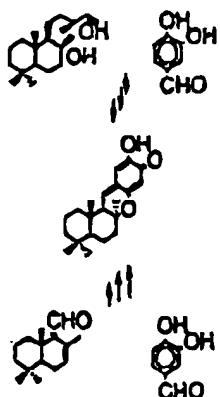
⑯ Agente: No consta

⑯ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.01.2000

⑯ Título: Procedimientos de obtención de (+)-puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos.

⑯ Resumen:

Procedimientos de obtención de (+)-puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos. La presente invención consiste en sendos procedimientos de síntesis de (4 a S, 6 a R, 12 a R, 12 b R) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - decahidro - 10 - hidroxi - 4,4,6a,12b - tetrametil - 9H - benzo[a]xanten - 9 - ona, más conocido como (+)-puuphenona, sustancia con propiedades antibacterianas, antifúngicas e inhibidor de la proteína de transferencia del colesterol éster, a partir de (-)-esclareol y de (-)-drimenol, como precursores terpénicos, y aldehido protocatocílico como precursor aromático. En ambos procedimientos es clave la preparación de 1,2-Di-O-bencil - 4 - bromo - 5 - O - tert - butildimétisilbencenotriol como síntesis aromático. La condensación del organolítico derivado de éste con 8a - Acetoxi - 11 - drimanal en el primer procedimiento, y con drimenal, en el segundo, permite construir el esqueleto carbonado de puuphenona. Se logra la ciclación estereoselectiva hasta el sistema pirénico mediante un proceso de alcoxilación.



ES 2 127 690 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

ES 2 127 690 B1

DESCRIPCION

Procedimientos de obtención de (+)-puupehenona a partir de terpenoides bicíclicos.

Objeto de la invención

La presente invención consiste en sendos procedimientos de síntesis de (4aS,6aR,12aR,12bR)-1,2,3,4,1a,5,6,8a,12a,12b-decahidro-10-hidroxi-4,4,6a,12b-tetrametil-9H-benzo[a]xanten-9-ona (1), más conocido como (+)-puupehenona, a partir de (-)-esclareol (2) y de (-)-drimenol (3), como precursores terpénicos, y aldehido protocatecuico (5) como precursor aromático.

10 Durante los procedimientos planteados se sintetizan también los siguientes productos intermedios:

7-Drimen-11-ol (4)

15 3,4-Dibenciloxibenzoaldehido (6)

1,2-Di-O-bencil-4-O-formilbenzenotriol (7)

20 3,4-Dibenciloxifenol (8)

1,2-Di-O-bencil-4-O-tert-butildimetilsililbenzenotriol (9)

1,2-Di-O-bencil-4-bromo-5-O-tert-butildimetilsililbenzenotriol (10)

25 6a-Acetoxy-11-drimenol (11)

(1S,2R,4aS,8aS) 2-[(Decahidro-2-hidroxi-2,5,5,8a-tetrametil-1-naftalenil)acetiloximetil]-4,5-di-O-bencil-1-O-tertbutildimetilsilil-1,4,5-bencenotriol (12)

30 (1S,4aS,8aS) 2-[(1,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahidro-2,5,5,8a-tetrametil-1-naftalenil)acetiloximetil]-4,5-di-O-bencil-1-O-tertbutildimetilsilil-1,4,5-bencenotriol (13a)

35 (1S,4aS,8aS) 2-[(Decahidro-5,5,8a-trimetil-2-metilen-1-naftalenil)acetiloximetil]-4,5-di-O-bencil-1-O-tertbutildimetilsilil-1,4,5-bencenotriol (13b)

(1S,4aS,8aS) 6-[(1,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahidro-2,5,5,8a-tetrametil-1-naftalenil)metilen]-3,4-dibencilox-2,4-ciclohexadienona (14a)

40 (1S,4aS,8aS) 6-[(Decahidro-5,5,8a-trimetil-2-metilen-1-naftalenil)metilen]-3,4-dibencilox-2,4-ciclohexadienona (14b)

(1S,4aS,8aS) 2-[(1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-2,5,5,8a-tetrametil-1-naftalenil)metil]-4,5-di-O-bencil-1,4,5-bencenotriol (15a)

45 (1a,4aS,8aS) 2-[(Decahidro-5,5,8a-trimetil-2-metilen-1-naftalenil)metil]-4,5-di-O-bencil-1,4,5-bencenotriol (15b)

(4aS,6R,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b-Decahidro-6-fenilselenil-4,4,6a,12b-tetrametil-9H-benzo[a]xanten (16)

50 (4aS,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b-Decahidro-4,4,6a,12b-tetrametil-2H-benzo[a]xanten-9,10-diol (18)

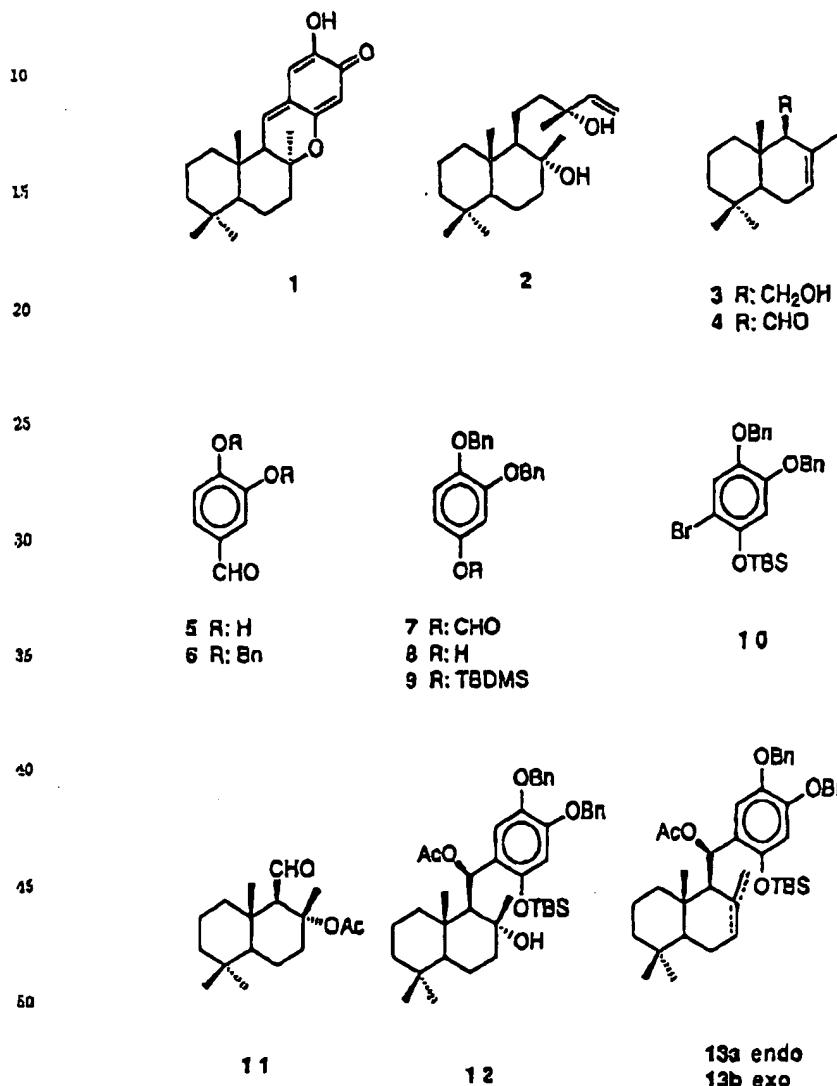
55 (4aS,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b-Decahidro-6a-fenilselenil-4,4,12b-trimetil-9H-benzo[a]xanten (19)

Antecedentes

60 Puupehenona (1) es el producto principal de una serie de metabolitos de origen marino, derivados biogéneticamente del acoplamiento de una unidad de sesquiterpeno drimánico y de un fragmento fenólico de la ruta del sítimato.

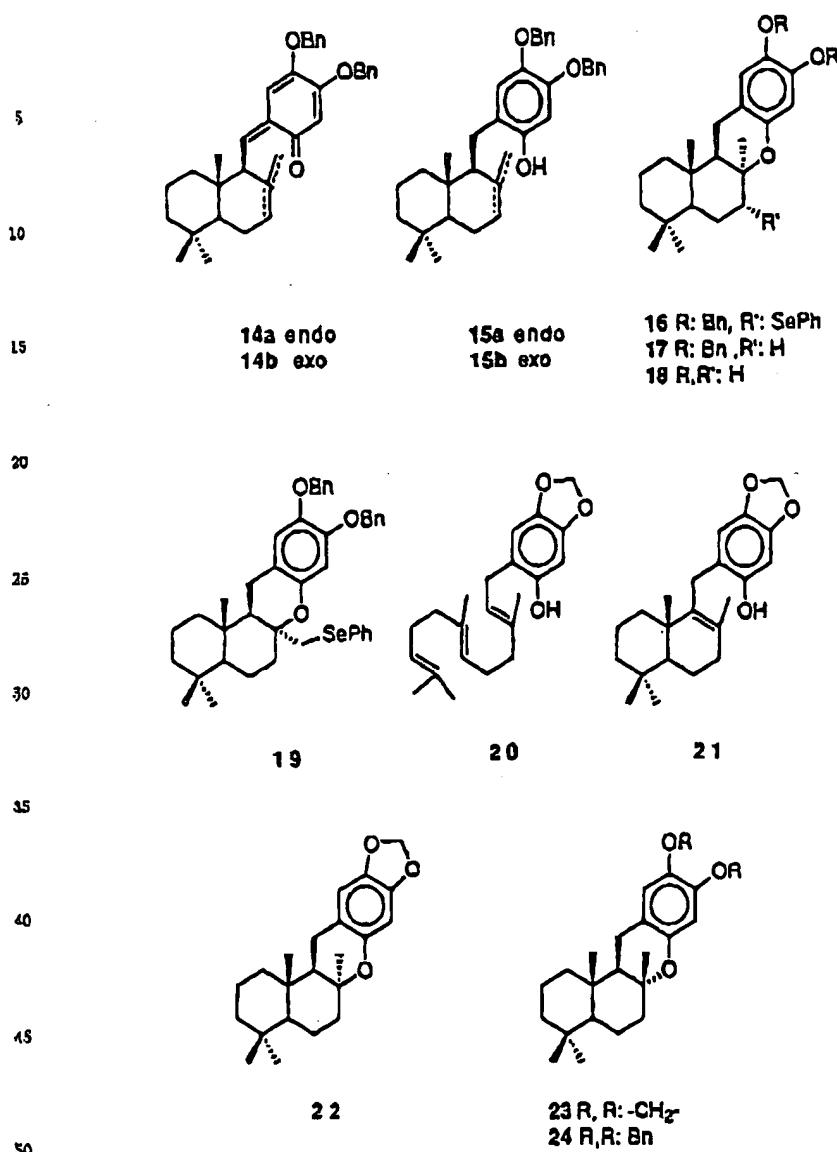
ES 2 127 690 B1

Se han aislado pequeñas cantidades de puupehenona (1) de diversas especies de esponjas del orden *Dictyoceratida* [B.N. Navi, Tesis Doctoral, Universidad de Hawái en Manoa, Honolulu, Hawái, 1976; P. Amade, L. Chevrelot, H.P. Perzanowski y P.J. Scheuer, 1983, *Helv. Chim. Acta* **66**, 1672] y del orden *Verongida* [M.T. Hamann y P.J. Scheuer, 1991, *Tetrahedron Lett.* **32**, 5871; M.T. Hamann y P.J. Scheuer, 1993, *J. Org. Chem.*, **58**, 6565].



55 Puupehenona (1) presenta gran interés por el amplio rango de actividades biológicas que exhibe. Se muestra activa frente a bacterias gram-positivas y frente a hongos [B.N. Navi, H.P. Perzanowski, R.A. Ross, T.R. Erdman y P.J. Scheuer, 1979, *Pure Appl. Chem.* **51**, 1893]. Así mismo inhibe la proteína de transferencia del colesterol éster (CETP), lo que la convierte en un posible agente en la terapia contra la arteriosclerosis [S.J. Coval, M.A. Conover, R. Mierzwa, A. King, M.S. Puar, D.W. Phife, J-K. Pai, R.E. Burrier, H-S. Anh, G.C. Boykow, M. Patel y S.A. Pomponi, 1995, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 605].

ES 2 127 690 B1



Hasta la fecha sólo se ha descrito una síntesis de (\pm)-puupehenona [G.L. Trammel, 1978, *Tetrahedron Lett.* 15, 1525]. Mediante alquilación de la sal de litio de sesarcóto con bromuro de farnesilo se obtiene el fenol 20, cuyo acetato se cicla mediante trifluoruro de boro-cteroato, riendiendo, tras saponificar, el derivado 21. El tratamiento de éste con ácido β -naftolesulfónico en cloruro de metileno proporciona la mezcla de isómeros 22 y 23. La ruptura de la agrupación metilendioxi de 22 se realiza mediante tratamiento con pentacloruro de fósforo y posterior hidrólisis, obteniéndose el catecol 18, que se oxida finalmente hasta (\pm)-puupehenona.

60 Explicación de la invención

La presente invención expone dos procedimientos de síntesis de (+)-puupeheona (1), en los que se

ES 2 127 690 B1

utiliza el mismo precursor aromático, aldehido protocatecuico (5). En uno de ellos se parte de (-)-esclareol (2) y en el otro se utiliza (-)-drimenol (3) como producto de partida.

Los procedimientos que aquí se exponen presentan considerables ventajas con respecto al único descrito en la literatura. Por un lado, el síntón aromático 10 que se utiliza en esta invención presenta grupos protectores de los hidroxilos fenólicos, bencílico y tert-butildimetilsilílico, que se pueden eliminar bajo condiciones muy suaves en el momento preciso de la secuencia sintética, en comparación con la agrupación metilsilílico del sesamol. Por otra parte, la ciclación mediada con derivados de selenio transcurre con completa estereoselectividad, a diferencial de la ciclación electrofílica inducida con ácidos de Lewis.

10 Común a ambos procedimientos es la preparación del derivado bromado 10, que se realiza a partir de aldehido protocatecuico (5) mediante una secuencia de cinco etapas. En la primera de ellas se efectúa la bencilación de los grupos hidroxilo, a continuación el grupo formilo se transforma en éster formílico mediante oxidación de Baeyer-Villiger. La saponificación del éster proporciona el hidroxilo fenólico, que 15 a continuación se protege como tert-butildimetilsilílico. El triéster resultante se brama proporcionando 10.

10 El primer procedimiento implica la adición del organolítico derivado de 10 sobre acetoxialdehido 11, obtenido a partir de (-)-esclareol (2) mediante una secuencia de tres etapas [A.F. Barrero, E.A. Manzanares, J. Altarejos, S. Salido, J.M. Ramos, M.S.J. Simmonds y W.M. Blaney, 1995, *Tetrahedron*, 51, 7435]. 20 La deshidratación del alcohol 12 resultante proporciona la mezcla de alquenos 13a-b, que se transforma en la mezcla de dienonas 14a-b mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio. La reducción de esta mezcla conduce a los fenoles 15a-b, cuya ciclación inducida con N-fenilselenoalquilimida rinde los 25 selenólderivados 16 y 19, que se reducen con níquel Raney hasta puupehenol (18). La oxidación de éste proporciona (+)-puupehenona (1).

30 (-)-Drimenol (3), producto de partida utilizado en el segundo procedimiento, se encuentra como componente en la corteza de *Drimys winteri* Forst [H.H. Appel, C.J.W. Brooks y K.H. Overton, 1959, *J. Chem. Soc.*, 3322]. Mediante oxidación de 3 se obtiene drimenal (4), que se condensa con el organolítico derivado de 10, proporcionando un alcohol que no llega a aislar y que mediante acetilación conduce al 35 alqueno 13a, que se convierte en (+)-puupehenona (1) siguiendo la secuencia descrita para el procedimiento primero.

Descripción de la invención

35 La preparación del síntón 10 a partir de aldehido protocatecuico 5 es común a ambos procedimientos. El tratamiento de 5 con bromuro de bencílico y carbonato potásico en acetona a refluo proporciona el di-O-bencildérivado 6 con un rendimiento del 92 %. El espectro de RMN-¹H de esta sustancia presenta dos señales singulares a δ 5.20 y 5.24, debidas a los grupos metilénicos bencílicos. 6 se transforma en el éster 7 (95 %) cuando se trata con ácido m-cloroperbenzoico en cloruro de metileno. La existencia de la agrupación formílico en 7 se pone de manifiesto por la presencia en su espectro de RMN-¹H de un singlete a δ 5.35. La saponificación de 7 con hidróxido sódico 6N en metanol conduce al fenol 8 con un rendimiento del 96 %. El espectro de IR de 8 muestra una banda a 3320 cm⁻¹, característica de hidroxilo fenólico. La protección del grupo hidroxilo se efectúa con cloruro de tert-butildimetilsilílico e imidazol en disolución 45 de dimetilformamida, obteniéndose 9 (92 %). La existencia de la agrupación tert-butildimetilsilílico en 9 se deduce de la presencia en el espectro de RMN-¹H de dos singletes a δ 0.91 y 0.07, con intensidades relativas 9:6. El tratamiento de 9 con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono proporciona el bromoderivado 10 con un rendimiento del 97 %. En el espectro de RMN-¹H de 10 se observan dos singletes a δ 7.08 y 6.44, características del anillo bencénico tetrasustituido.

50 En el primer procedimiento se utiliza como terpenoide de partida (-)-esclareol (2). La transformación de 2 en el acetoxialdehido 11, mediante una secuencia de tres etapas con un rendimiento global del 82 %, ha sido previamente descrita. El tratamiento del bromoderivado 10 con tert-butil litio en dietil éter a -78°C y la posterior adición del acetoxialdehido 11 conduce a la formación del acetoxialcohol 12 con un rendimiento del 58 %. Su formación supone la condensación y posterior migración del grupo acetilo desde el hidroxilo en C-8 hasta el que se encuentra en posición benéfica. El espectro de RMN-¹H de esta sustancia muestra como más característica un doblete a δ 6.26, atribuible al protón bencílico geminal al grupo acetilo.

55 Se ensayaron diferentes métodos para encontrar las condiciones óptimas de deshidratación del acetoxialcohol 12, en los que se emplean como agentes cloruro de mesilo, oxícloruro de fósforo o cloruro de tionilo. Los mejores resultados se alcanzan cuando se utiliza cloruro de tionilo en piridina durante una

ES 2 127 690 B1

hora a temperatura ambiente. En estas condiciones 12 se transforma en una mezcla constituida por los alquenos regiosómicos 13a (endo) y 13b (exo), en una proporción relativa 2:1 (94%). El espectro de RMN-¹H de éste presenta como más característico sendos dobletes a δ 8.26 (J= 2.1 Hz) y 6.20 (6.7 Hz), de los protones benfílicos geminales a grupo acetoxilo, así como un singlete ancho a δ 5.52, del protón olefílico de 13a, y dos singletes a δ 4.60 y 4.28 de los protones del doble enlace exocíclico de 13b. El tratamiento de 13a-b con fluoruro de tetrabutilamonio permite la eliminación del grupo tert-butildimetilsililo y la simultánea eliminación de ácido acético, proporcionando las dienonas 14a-b (71%), que muestran en su espectro de IR la presencia del grupo carbonilo cetoníco a 1647 cm⁻¹. El espectro de RMN-¹H muestra la presencia de un doblete a δ 7.05, un singlete a 6.17 y otro a 5.81, característicos de los protones olefínicos del sistema conjugado. La reducción con borohidruro sódico de 14a-b conduce a la formación de los correspondientes fenoles 15a-b (91%), que presentan en su espectro de IR la banda de grupo hidroxilo a 3389 cm⁻¹.

Se han ensayado diferentes procedimientos de ciclación sobre 15a-b. La ciclación electrofílica mediante diversos agentes ácidos, próticos y de Lewis, muestra una baja estereoselectividad, obteniéndose mezclas de los correspondientes epímeros en C-6 17 y 24, en las que el último resulta mayoritario. Se logra una completa estereoselectividad hacia el epímero deseado mediante ciclación inducida con derivados de selenio. Así, el tratamiento de 15a-b con N-(enil)selenofalimida, en presencia de cloruro estanníco, a -78°C rinde una mezcla de los selenilderivados 16 (78%) y 19 (15%). Es característico en el espectro de RMN-¹H de estas sustancias la señal originada por los dos protones del metileno benfílico, consistente en un doble doblete (J= 17.5 y 7.5 Hz) a δ 2.77 y un doblete (J= 17.5 Hz) a δ 2.60. Los protones geminales a selenio aparecen como un multiplete a δ 2.23 para el compuesto 16 y como dos dobletes (J= 12.3 Hz) a δ 3.03 y 3.11, en el caso del compuesto 19. Mediante tratamiento de la mezcla de 16 y 19 con níquel Raney en tetrabrofurano a temperatura ambiente se logra retirar simultáneamente las agrupaciones fenilselenio y bencílico, obteniéndose puupehenol (18) con un 75%. El espectro de IR de esta sustancia muestra la banda característica de hidroxilo fenólico a 3386 cm⁻¹. Finalmente, se obtiene (+)-puupehenona (1) con un rendimiento del 55%, mediante tratamiento con oxígeno de una disolución de 18 en hidróxido potásico metanolico 2N.

En el segundo procedimiento se utiliza como terpenoide de partida (-)-drimenol (3). Mediante reacción con clorocromato de piridinio en cloruro de metileno se obtiene el aldehído 4 con un 70% de rendimiento. El espectro de RMN-¹H muestra un doblete a δ 9.70, atribuible al protón aldehídico. Mediante tratamiento del bromoderivado 10 con tert-butil litio en dietil éter a -78°C y posterior adición de 4 se obtiene un crudo, que se acotila con anhídrido acético y piridina, proporcionando 13a con un rendimiento total del 70%. La transformación de 13a en (+)-puupehenona (1) se efectúa siguiendo la secuencia previamente descrita en el primer procedimiento.

Manera de realizar la invención

3.4-Dibenciloxibenzoaldehido (6).

A una disolución de aldehido protocatecuico (5) (6.9 g, 50 mmoles) en acetona (150 ml) se adicionan 14.5 g de carbonato potásico. Después de agitar durante 15 minutos, se procede a la adición de 17.2 g (101 mmoles) de bromuro de bencílico y se calienta a refluo durante 15 h sin cesar la agitación. Al crudo obtenido tras evaporar el disolvente se le añaden 150 ml de éter etílico y se lava con H₂O (3 X 100 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico y se filtra, proporcionando, tras evaporar a vacío, 14.6 g (92% de 6).

IR: 3026, 2934, 2856, 2919, 1676, 1595, 1580, 1508, 1433, 1245, 1135, 1080, 1023 cm⁻¹.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 9.81 (1H, s), 7.01 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.39 (12H, m), 5.24 (2H, s), 5.20 (2H, s).

1,2-Di-O-bencílico-4-O-formilbenzenotriol (7).

Sobre una disolución de 6 (2.0 g, 6.3 mmoles) en cloruro de metileno (75 ml) se añaden 1.2 g (0.9 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico y se mantiene agitando durante 12 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se diluye con éter etílico (150 ml) y se lava sucesivamente con disolución saturada de carbonato sódico (3 X 50 ml) y salmuera (3 X 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se evapora a vacío, proporcionando 1.95 g (95%) de 7:

P.F.: 49°C (tert-butil metil éter)

ES 2 127 690 B1

IR: 3063, 3032, 1759, 1736, 1602, 1500, 1452, 1254, 1161, 1013 cm^{-1} .RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.25 (s, 1H), 7.38 (m, 10H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.7 y 2.6 Hz, 1H).

3,4-Dibencoxifeno (8).

A una disolución de 7 (2.0 g, 6 mmoles) en metanol (15 ml) se adicionan 2 ml de NaOH 6N. Después de agitar la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente, se diluye con éter etílico (150 ml) y se lava con salmuera (3 X 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico y se filtra, rindiendo, tras evaporar a vacío, 1.73 g (96 %) de 8:

P.F.: 110°C (tert-butil metil éter)

15 IR: 3320, 1607, 1505, 1452, 1378, 1311, 1283, 915 cm^{-1} .RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.38-7.30 (m, 10H), 6.7 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.0 y 2.9 Hz), 5.44 (s, 1H), 4.99 (s, 2H).

20 1,2-Di-O-bencil-4-O-tert-butildimetilbencenotriol (9).

Sobre una disolución de 8 (1.5 g, 4.9 mmoles) en dimetilformamida anhídrica (50 ml) se añaden 370 mg (5.5 mmoles) de imidazol. Despues de agitar durante 20 minutos, se adicionan 755 mg (5 mmoles) de cloruro de tert-butildimetilalilo y se prosigue la agitación durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se fracciona entre éter etílico (150 ml) y salmuera (50 ml), y la fase orgánica se lava con HCl 2N (3 X 40 ml) y con salmuera hasta pH neutro. Se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se evapora a vacío, rindiendo un crudo que proporciona 1.9 g (92 %) de 9:30 IR: 3033, 2954, 2930, 2857, 1591, 1500, 1455, 1378, 1283, 986 cm^{-1} .RMN 1H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.40-7.24 (m, 10H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 3.6 y 2.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 0.91 (s, 9H).

35 1,2-Di-O-bencil-4-bromo-5-O-tert-butildimetilbencenotriol (10).

590 mg (5.0 mmoles) de N-bromosuccinimida y 1.0 g de gel de silice fina (Merck 60, tamaño < 0.063 mm, 230 mallas ASTM) se adicionan sobre una disolución de 9 (2.0 g, 4.76 mmoles) en CCl₄ anhídrico (45 ml). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtra la suspensión resultante, lavando en el filtro con hexano (50 ml). El filtrado se evapora a vacío, proporcionando 2.3 g (97 %) de 10:IR: 3031, 1495, 1460, 1384, 1254, 1204, 993 cm^{-1} .45 RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.35 (m, 10H), 7.06 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.09 (s, 3H).

(1,7, 2R, 4aS, 8aS) 2 - [(Decahidro - 2 - hidroxi - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)acetoximetil] - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tertbutildimetilbencenotriol (12).

50 Sobre una disolución de 10 (1.5 g, 3 mmoles) en éter etílico (40 ml) enfriada a -78°C se adiciona, bajo una corriente de argón y con agitación constante, 1.7 ml de disolución 1.7 M de tert-butil litio en pentano. Despues de agitar durante 50 minutos a -78°C, se añade una disolución de 11 (0.6 g, 2.14 mmoles) en éter etílico (20 ml). Transcurridos 45 minutos de agitación a -78°C, se añade H₂O (20 ml) y se extrae con éter etílico (2 X 50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (2 X 50 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico. Tras filtrar, se evapora el disolvente a vacío obteniéndose 1.3 g (88 %) de 12:IR: 3510, 3064, 1736, 1607, 1500, 1460, 1236, 1089, 1018 cm^{-1} .60 RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35 (m, 10H), 6.91 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

ES 2 127 690 B1

5 $(1S,4aS,8aS) \text{ 2 - } [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - \text{Octahidro - } 2,5,5,8a - \text{tetrametil - 1 - naftalenil})\text{acetyl}]\text{oximetil} - 4,5 - \text{di - O - bencil - 1 - O - tert - butildimetilsilil} - 1,4,5 - \text{bencenotriol (15a)} \text{ y } (1S,4aS,8aS) \text{ 2 - } [(De-} \\ \text{cahidro - } 5,5,8a - \text{trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil})\text{acetyl}]\text{oximetil} - 4,5 - \text{di - O - bencil - 1 - O - ter-} \\ \text{6 butildimetilsilil - 1,4,5 - bencenotriol (15b).}$

10 1 ml de cloruro de tionilo se adiciona, bajo atmósfera de argón, sobre una disolución de 12 (0.5 g, 0.71 mmoles) en piridina recién destilada (15 ml). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y media, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo (50 g), y se extrae con éter (3 X 50 ml), con HCl 2N (3 X 50 ml) y con salmuera (3 X 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtra y se evapora a vacío, proporcionando 0.45 g (94 %) de 13a-b:

IR: (disolución de CHCl_3): 3064, 3029, 2929, 2859, 1946, 1738, 1645, 1609, 1586, 1500, 1455, 1234, 1122, 1080, 1015, 910, 840 cm^{-1} .

15 RMN 1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.50-7.25 (m, 20H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 4H), 4.60 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

20 $(1S,4aS,8aS) \text{ 6 - } [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - \text{Octahidro - } 2,5,5,8a - \text{tetrametil - 1 - naftalenil})\text{métílen} - 3,4 - \text{di-} \\ \text{benciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14a)} \text{ y } (1S,4aS,8aS) \text{ 6 - } [(Decahidro - } 5,5,8a - \text{trimetil - 2 - metilen -} \\ \text{21 1 - naftalenil})\text{métílen} - 3,4 - \text{dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14b).}$

25 Sobre una disolución de 13a-b (0.2 g, 0.29 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se adicionan 0.11 g (1.2 equivalentes) de fluoruro de tetrabutilamonio. Tras 20 minutos de permanecer la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con H_2O (10 ml) y se extrae con éter etílico (3 X 50 ml). La fase orgánica se lava con H_2O (3 X 30 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhídrico y se filtra. Mediante evaporación a vacío del disolvente se obtiene un crudo que, tras cromatografía de gel de sílice en columna, rinde 0.12 g (81 %) de 14a-b:

30 IR: 3065, 2925, 1647, 1613, 1431, 1360, 894, 833 cm^{-1} .

35 RMN 1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.41 (m, 20H), 7.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.86 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 13.5$ y 2.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

40 $(1S,4aS,8aS) \text{ 2 - } [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - \text{octahidro - } 2,5,5,8a - \text{tetrametil - 1 - naftalenil})\text{métílen} - 4,5 - \text{di - O -} \\ \text{bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15a)} \text{ y } (1S,4aS,8aS) \text{ 2 - } [(Decahidro - } 5,5,8a - \text{trimetil - 2 - metilen -} \\ \text{1 - naftalenil})\text{métílen} - 4,5 - \text{di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15b).}$

45 90 mg (0.8 mmol) de NaBH_4 se añaden sobre una disolución de 14a-b (0.15 g, 0.29 mmol) en etanol (8 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se enfría a -10°C y se añaden ...ml de HCl 2N. Se extrae con éter etílico (3 X 30 ml) y se lava con salmuera (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtra y se evapora a vacío, proporcionando 0.14 mg (91 %) de 15a-b:

IR: 3388, 3062, 3030, 1611, 1513, 1452, 1188, 1112, 1080, 912, 735 cm^{-1} .

50 RMN 1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.45-7.25 (m, 20H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.43 (dd, $J = 15.3$ y 2.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 15.2$ y 8.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

55 Ciclación de la mezcla de $(1S,4aS,8aS) \text{ 2 - } [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - \text{octahidro - } 2,5,5,8a - \text{tetrametil - 1 -} \\ \text{naftalenil})\text{métílen} - 4,5 - \text{di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15a)} \text{ y } (1S,4aS,8aS) \text{ 2 - } [(Decahidro - } \\ \text{5,5,8a - trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil})\text{métílen} - 4,5 - \text{di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15b)} \text{ - Deca-} \\ \text{60 hidro - 6 - feriselenoflamida: Obtención de } (4aS,6R,6aR,12aR,12bS) \text{ 1,2,3,4,4a,5,6,8a,12a,12b - Deca-} \\ \text{1,2,3,4,4a,5,6,8a,12a,12b - Decahidro - 6a - feriselenil - 4,4,6a,12b - tetrametil - 9H - benzo[a]xanteno (10)} \text{ y } (4aS,6aR,12aR,12bS) \\ \text{1,2,3,4,4a,5,6,8a,12a,12b - Decahidro - 6a - feriselenil - 4,4,12b - trimetil - 9H - benzo[a]xanteno (19)}$

Sobre una disolución de 15a-b (0.1 g, 0.196 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), enfriada a -78°C

ES 2 127 690 B1

y bajo atmósfera de argón, se añaden 0.07 g (0.25 mmoles) de N-fenileselenoestalimida y cinco gotas de cloruro estannico. Tras agitar durante 2 h a -78°C se adicionan 3 ml de disolución saturada de NaHCO₃. A continuación se extrae con cloruro de metileno (3 X 50 ml) y se lava con salmuera (3 X 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se evapora a vacío, proporcionando 0.15 g de crudo que, mediante cromatografía de gel de sílice en columna, rinde 0.12 g (91%) de la mezcla de 16 y 19, en una proporción relativa 5:1:

IR: 3386, 2925, 1628, 1580, 1519, 1455, 1384, 1280, 1157, 1082 cm⁻¹.

16 RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.60-7.25 (m, 20H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.79 (t, J= 2.9 Hz, 1H), 3.11 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 3.05 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, J= 17.5 y 7.5 Hz), 2.60 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

17 4,4,6a,12b-tetrametil-8H-benzo[a]zanien-9,10-diol (18).

90 mg (0.135 mmoles) de la mezcla constituida por 16 y 19 se disuelven en tetrahidrofurano (8 ml), y se le añade una suspensión de níquel Raney en agua (0.8 g). Despues de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra sobre 10 g de gel de sílice gruesa (Merck 60, 0.063-0.200 mm, 70-230 mallas ASTM). Mediante evaporación a vacío del disolvente se separan 34 mg (75%) de 18:

IR: 3386, 1580, 1519, 1455, 1280, 1256, 1082 cm⁻¹.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.39 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.65 (dd, J= 17.5 y 8.03 Hz, 1H), 2.48 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

(+)-Puupehenona (1).

Sobre una disolución de 18 (20 mg, 0.06 mmoles) en metanol (3 ml) se añaden 0.5 ml de solución 2N de hidróxido potásico en metanol. La solución resultante se somete a burbujas de oxígeno, durante 1 hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añaden 5 ml de HCl 2N y se extrae con éter etílico (3 X 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (2 X 30 ml), se secan sobre Na₂SO₄ anhídrico y se filtran, proporcionando, tras evaporación a vacío, 16 mg (85%) de 1:

IR: 3280, 1630, 1615 1472, 1380 cm⁻¹.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.70 (s, 1H), 6.62 (dd, J= 7.0 y 1.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.86 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 1H).

18 Oxidación de (-)-drimenol (3) hasta (-)-drimenal (4).

Sobre una suspensión de clorocromato de piridinio (2.56 g, 11.87 mmoles) en 120 ml de cloruro de metileno se añade una disolución de 3 (1.48 g, 6.67 mmoles) en 90 ml de cloruro de metileno. Despues de agitar durante 75 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con 300 ml de éter etílico y se pasa a través de una columna de gel de sílice. Tras evaporar a vacío el disolvente, se obtienen 1.32 g de crudo, que, mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, rinde 1.03 g (70%) de 4:

IR: 2925, 2850, 1712, 1630, 1450, 1395, 1370, 1210, 1180, 1070 cm⁻¹.

50 RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.69 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

Preparación de (1S,4aS,8aS) 3 - [1,4,4a,5,6,7,8,8a - octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftaleno] /acetylorsmictil - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tert - butildimethylsilyl - 1,4,5 - bencenatriol (19a) a 55 partir de (-)-drimonal (4).

Sobre una disolución de 10 (2.0 g, 4 mmoles) en éter etílico (50 ml) enfriada a -78°C se adiciona, bajo una corriente de argón y con agitación constante, 2.3 ml de disolución 1.7 M de tert-butil litio en pentano. Despues de agitar durante 45 minutos a -78°C, se añade una disolución de 4 (0.62 g, 2.85 mmoles) en éter etílico (25 ml). Transcurridos 45 minutos de agitación a -78°C, se añade H₂O (25 ml) y se extrae con éter etílico (2 X 50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (2 X 50 ml) y se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico. Tras filtrar, se evapora el disolvente a vacío obteniéndose un aceite, que se disuelve en piridina seca (5

ES 2 127 690 B1

ml), añadiéndole a continuación 5 ml de anhídrido acético. La mezcla se deja a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo se vierte sobre hielo picado y se extrae con éter etílico (3 X 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con HCl 5% (3 X 50 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (3 X 50 ml) y H₂O (3 X 50 ml). El extracto etáreo se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se evapora a vacío riendiendo 2.69 g (70%) de 13a:

IR: 3064, 3029, 2929, 2856, 1735, 1643, 1609, 1586, 1500, 1455, 1122, 1080, 1015, 840 cm⁻¹.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50-7.25 (m, 10H), 6.85 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.26 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.84 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

(1S,4aS,8aS) 6 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metilen] - 3,4 - di - bencenotri - 2,4 - ciclohexadienona (14a).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de 14a-b, se obtiene el producto 14a a partir de 13a, con un 75% de rendimiento:

IR: 3055, 2935, 1847, 1613, 1559, 1498, 1452, 1237, 1109, 1080, 1015, 917, 831 cm⁻¹.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41 (m, 10H), 7.05 (d, J= 12.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.15 (d, J= 12.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J= 12.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 6H).

(1S, 4aS, 8aS) 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metil] - 4,6 - di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15a).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación 15a-b, se obtiene el producto 15a, a partir de 14a, con un 90% de rendimiento:

IR: 3422, 3063, 3030, 1615, 1515, 1452, 1189, 1104, 815 cm⁻¹.

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.74 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.43 (dd, J= 15.3 y 2.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, J= 15.3 y 8.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

Ciclocación de (1S,4aS,8aS) 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metil] - 4,5 - di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15a) con N - fenilseleno ftilimida: Obtención de (4aS,6aR,6aR,12aS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - decahidro - 6 - fenilselenil - 4,4,6a,12b - tetrametil - 9H - benzo[a]xanteno (16).

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la ciclocación de la mezcla 15a-b, se obtiene el producto 16, a partir de 15a, con un rendimiento del 85%:

IR: 3386, 2925, 1628, 1580, 1519, 1455, 1384, 1280, 1157, 1082 cm⁻¹.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.60 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 13H), 6.61 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.79 (t, J= 2.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J= 17.5 y 7.5 Hz), 2.60 (d, J= 17.5 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

(4aS,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - Decahidro - 4,4,6a,12b - tetrametil - 2H - benzo[a]xanteno - 9,10 - diol (16).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la reducción de la mezcla de 16 y 19, se obtiene el producto 15, a partir de 16, con un rendimiento del 75%.

ES 2 127 690 B1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos. Este consiste en la obtención de (+) - puuphenona utilizando 8a - acetoxi - 11-drimanal (11) o bien (-) - drimenol (3), como precursor terpénico, y aldehido protocatecuico (5), como precursor aromático. La primera secuencia sintética se caracteriza por la condensación de 11 y el organolítico derivado de 1,2 - di - O - bencil - 4 - bromo - 5 - O - tert - butildimethylsilylbenzenotriol (10), deshidratación del alcohol 12, que rinde 13a - b, desprotección del grupo tert - butildimethylsilyl y eliminación simultánea de ácido acético para dar 14a - b, que se convierte mediante reducción en 15a - b, cuya ciclación inducida por selenio lleva a una mezcla de 16 y 19, que experimenta hidrogenólisis de los grupos bencilo y fenileleno, proporcionando 18, cuya oxidación rinde (+) - puuphenona (1). La segunda ruta sintética se caracteriza por la condensación de drimenol (4), obtenido mediante oxidación de (-) - drimenol (3), con el organolítico derivado de 1,2 - di - O - bencil - 4 - bromo - 5 - O - tert - butildimethylsilylbenzenotriol (10) y posterior acetilación para dar 13a, que se convierte en (+) - puuphenona (1), como se ha indicado con anterioridad (Esquema 1).

2. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según la reivindicación 1, caracterizado por el tratamiento de 1,2 - Di - O - bencil - 4 - bromo - 5 - O - tert - butildimethylsilylbenzenotriol (10) con tert - butil litio y posterior adición de 8a - acetoxi - 11 - drimanal (11) para originar (1S,2R,4aS,8aS) 2 - [(decahidro - 2 - hidroxi - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)acetiloximetil] - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tertbutildimethylsilylbenzenotriol (12) con un 88 % de rendimiento.

3. Procedimiento para la preparación de (-) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por la deshidratación de (1S,2R,4aS,8aS) 2 - [(decahidro - 2 - hidroxi - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)acetiloximetil] - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tertbutildimethylsilyl - 1,4,5 - bencenotriol (12) con cloruro de tionilo para dar (1S,4aS,8aS) 2 - [1,4,4a,5,6,7,8,8a - octahidro - 2,5,5t8a - tetrametil - 1 - naftalenil]acetiloximetil - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tert - butildimethylsilyl - 1,4,5 - bencenotriol (13a) y (1S,4aS,8aS) 2 - [(decahidro - 5,5,8a - trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil)acetiloximetil] - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tertbutildimethylsilyl - 1,4,5 - bencenotriol (13b) con un 94 % de rendimiento.

4. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por la formación de (1S,4aS,8aS) 6 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metilen] - 3,4 - dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14a) y (1S, 4aS, 8aS) 6 - [(Decahidro - 5,5,8a - trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil)metilen] - 3,4 - dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14b)

40

45

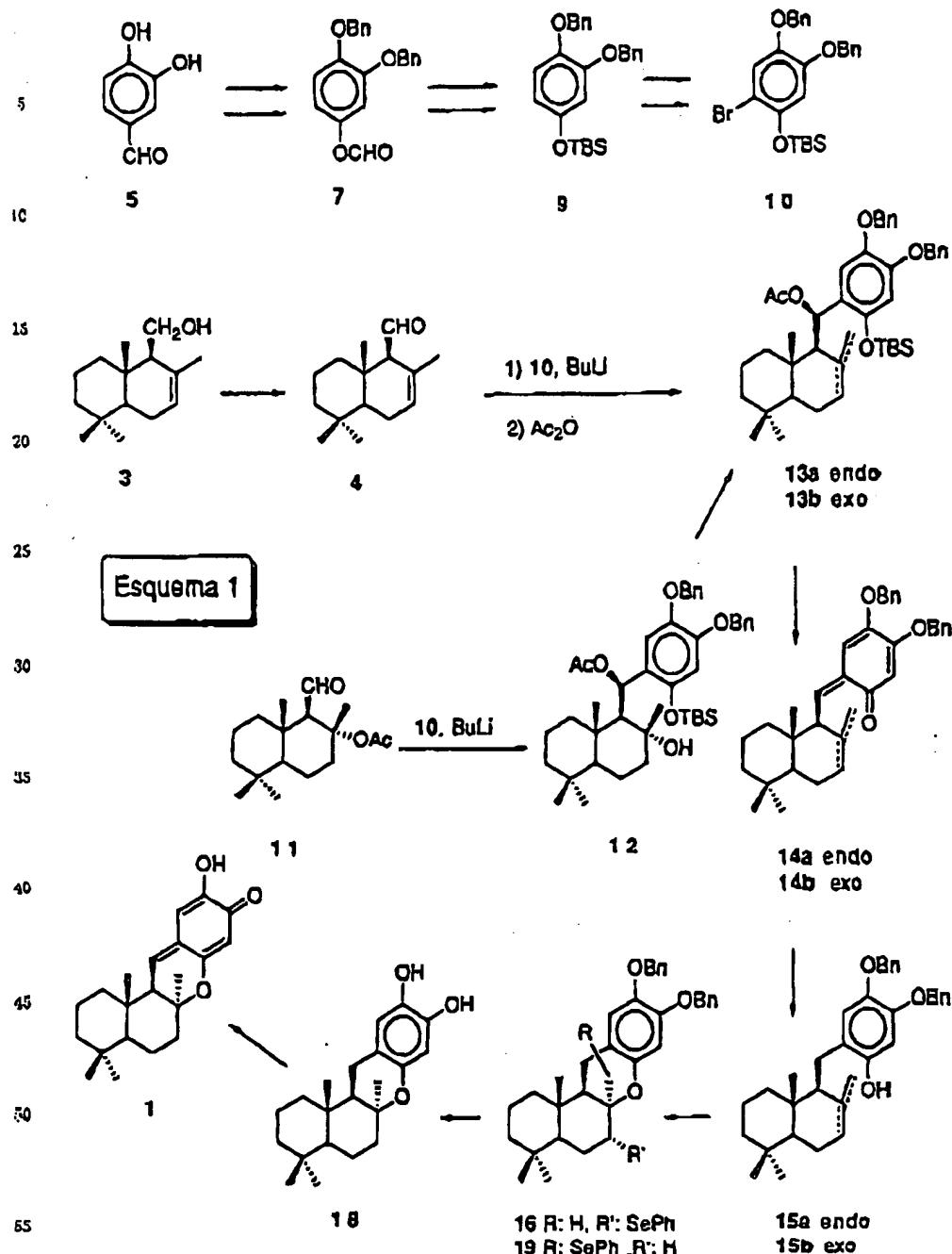
50

(Ver Esquema en página siguiente)

55

60

ES 2 127 690 B1



en un 71 % de rendimiento, mediante tratamiento de una mezcla de $(1S,4aS,8aS) \text{2} - [1,4,4a,5,6,7,8,8a\text{-octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil}] \text{acetiloximetil} \text{]} - 4,5 - \text{di - O - bencil - 1 - O - tert - butil-dijmetilsilil - 1,4,5 - bencenotriol (13a) y } (1S,4aS,8aS) \text{2} - [(decahidro - 5,5,8a - trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil) \text{acetiloximetil} \text{]} - 4,5 - \text{di - O - bencil - 1 - O - tertbutildimetsilil - 1,4,5 - bencenotriol (13b) con fluoruro de tetrabutilamonio.}$

ES 2 127 690 B1

5. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por la reducción de la mezcla de (1S,4aS,8aS) 6 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 3,4 - dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14a) y (1S,4aS,8aS) 6 - [(decahidro - 5,5,8a - trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil)metileno] - 3,4 - dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14b) con borohidruro sódico para dar un 91 % de los fenoles (1S,4aS,8aS) 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1,4,5 - 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 4,5 - di - O - bencenotriol (15a) y (1s, 4aS, 8aS) 2 - [(Decahidro - 5,5,8a - trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil)metileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15b).

10 6. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por la transformación de la mezcla de (1S,4aS,8aS) 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15a) y (1s, 4aS, 8aS) 2 - [(decahidro - 5,5,8a - trimetil - 2 - metilen - 1 - naftalenil)metileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15b) en la correspondiente de (4aS,6aR,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - Decahidro - 6 feulisenenil - 4,4,6a,12b - tetrametil - 9H - benzo[a]xanteno (16) y (4aS,6aR,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - Decahidro - 6a - fenilselenenil - 4,4,12b - trimetil - 9H - benzo[s]xanteno (19), con un rendimiento total del 91 %, mediante tratamiento con N - fenilselenoestalimida y cloruro estanníco.

15 7. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por la formación de (4aS,6aR,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - Decahidro - 4,4,6a,12b - tetrametil - 2H - benzo[a]xanten - 9,10 - diol (18), con un rendimiento del 75 %, por reducción de la mezcla de 4aS,6aR,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - decahidro - 6 - fenilselenenil - 4,4,6a,12b - tettametil - 9H - benzo[a]xanteno (16) y (4aS,6aR,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - Decahidro - 6a - fenilselenenil - 4,4,12b - trimetil - 9H - benzo[a]xanteno (19) con níquel Raney.

20 8. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según la reivindicación 1, caracterizado por la formación de drimenal (4) con un 70 % de rendimiento, mediante oxidación de (-) - drimenol (3) con clorocromato de piridina.

25 9. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 y 8, caracterizado por la formación de (1S,4aS,8aS) 2 - [1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)acetiloximetileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tert - butildimethylsiloil - 1,4,5 - bencenotriol (13a), con un 70 % de rendimiento total, mediante tratamiento de 1,2 - Di - O - bencil - 4 - bromo - 5 - O - tert - butildimethylsiloilbencenotriol (10) con tert - butil litio, posterior adición de drimenal (4), seguida de acetilación del crudo con anhídrido acético y piridina.

30 10. Procedimiento para la preparación de (-) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1, 8 y 9, caracterizado por la formación de (1S,4aS,8aS) 6 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 3,4 - dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14a) en un 75 % de rendimiento, mediante tratamiento de (1S,4aS,8aS) 2 - [1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)acetiloximetileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1 - O - tert - butildimethylsiloilbencenotriol (13a) con fluoruro de tetrabutilsilicio.

35 11. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1, y 8 a 10, caracterizado por la reducción de (1S,4aS,8aS) 6 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 3,4 - dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14a) con borohidruro sódico para dar un 90 % del fenol (1S,4aS,8aS) 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15a).

40 12. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 y 8 a 11, caracterizado por la transformación de (1S,4aS,8aS) 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 3,4 - dibenciloxi - 2,4 - ciclohexadienona (14a) con borohidruro sódico para dar un 90 % del fenol (1S,4aS,8aS) 2 - [(1,4,4a,5,6,7,8,8a - Octahidro - 2,5,5,8a - tetrametil - 1 - naftalenil)metileno] - 4,5 - di - O - bencil - 1,4,5 - bencenotriol (15a) en (4aS,6R,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - Decahidro - 6 - fenilselenenil - 4,4,6a,12b - tetrametil - 9H - benzo[a]xanteno (16), con un rendimiento del 85 %, mediante tratamiento con N - fenilselenoestalimida y cloruro estanníco.

45 13. Procedimiento para la preparación de (+) - puuphenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 y 8 a 12, caracterizado por la formación de (4aS,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - Decahidro - 4,4,6a,12b - tetrametil - 2H - benzo[a]xanten - 9,10 - diol (18), con un rendimiento del 75 %, por reducción de (4aS,6R,6aR,12aR,12bS) 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b - decahidro - 6 - fenilselenoestalimida y cloruro estanníco.

ES 2 127 690 B1

hidro - 6 - fenselenil - 4,4,6a,12b - tetrametil - 9H - benzo[a]xanten (16) con níquel Rancy.

14. Procedimiento para la preparación de (+)-puupehenona a partir de terpenoides bicíclicos, según las reivindicaciones 1 y 8 a 13, caracterizado por la transformación de (4aS,6aR,12aR,12bS) 5 1,2,3,4,4a,5,6,6a,12a,12b-Decahidro-4,4,6a,12b-tetrametil-2H-benzo[a]xanten-9,10-diol (18) en (+)-puupehenona (1), mediante oxidación en medio alcalino.

15. Procedimiento para la preparación de (+)-puupehenona a partir de terpenoides bicíclicos, según 10 las reivindicaciones 1, 2 y 9, caracterizado por la formación de 3,4-Dibenciloxibenraldehido (8) a partir de aldehido protocatecuco (5) en un 92% con bromuro de bencilo.

16. Procedimiento para la preparación de (+)-puupehenona a partir de terpenoides bicíclicos, según 15 las reivindicaciones 1, 2, 9 y 16, caracterizado por la transformación de 3,4-Dibenciloxibenraldehido (6) en 1,2-Di-O-bencil-4-O-formilbencenotriol (7) con un 95% de rendimiento, mediante tratamiento con m-cloroperbenzoico.

17. Procedimiento para la preparación de (+)-puupehenona a partir de terpenoides bicíclicos, según 20 las reivindicaciones 1, 2, 9, 15 y 16, caracterizado por la hidrólisis con hidróxido sódico en metanol de 1,2-Di-O-bencil-4-O-formilbencenotriol (7) para originar 3,4-Dibenciloxifenol (8) con un 96% de rendimiento.

18. Procedimiento para la preparación de (+)-puupehenona a partir de terpenoides bicíclicos, según 25 las reivindicaciones 1, 2, 9 y 15 a 17, caracterizado por la transformación de 3,4-Dibenciloxifenol (8) en 1,2-Di-O-bencil-4-O-tert-butildimetilsililbencenotriol (9), con un rendimiento del 92%, mediante tratamiento con cloruro de tert-butildimetilsililo.

19. Procedimiento para la preparación de (+)-puupehenona a partir de terpenoides bicíclicos, según 30 las reivindicaciones 1, 2, 9 y 15 a 18, caracterizado por la bromación de 1,2 - Di - O - bencil - 4 - O - tert - butildimetilsililbencenotriol (9) con N - bromosuccinimida para dar 1,2 - Di - O - bencil - 4 - bromo - 5 - O - tert - butildimetilsililbencenotriol (10) con un 97% de rendimiento.

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 127 690

⑫ N.º solicitud: 9601891

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 02.08.96

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: C07D 311/92

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	Tetrahedron Letters, nº 18, páginas 1525-1528, 1978. TRAMMELL, G.L. "The total synthesis of (+)-puupehenone".	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

O: referido a divulgación no escrita

Y: de particular relevancia combinado con otra/s de la misma categoría

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

A: refleja el estado de la técnica

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.02.99

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.